

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Valutare le esposizioni, le dosi e i rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).

Predisporre e coordinare programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).

Fornire supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Min. Salute, Min. Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *systems biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del cluster di calcolo.
- Sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- Studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dell'aggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.
- Sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- Attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica. Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:

- valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.

- Gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- Cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:

- Analisi della funzione visiva nell'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- Analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di MIPI. La missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo traslazionale cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai paesi sviluppati ma, soprattutto, ai paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il CNAIDS è strutturato in cinque Reparti: 1) Patogenesi dei retrovirus, 2) Interazione virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da retrovirus nei paesi in via di sviluppo.

Resoconto attività 2012

Nel 2012 il CNAIDS ha condotto varie attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività "di servizio" e ha continuato le attività di formazione di giovani ricercatori.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- *Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS* (finanziato dal Ministero della Salute).

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposals* a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012.

Nell'ambito di questa iniziativa, il cui termine è previsto per la metà del 2013, sono stati presentati dal Centro e finanziati diversi progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, approcci per nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di *Env* del sottotipo C di HIV-1, generazione di nuovi SHIV per studi di efficacia nel modello del primate non umano e identificazione e produzione di proteina gp140 di HIV C *clade* come antigene vaccinale.

Nell'anno 2012 il Reparto Patogenesi dei Retrovirus del CNAIDS ha sviluppato tre linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale AIDS:

- studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria di HIV Nef. In particolare, gli studi si sono diretti verso gli effetti patogenetici di Nef veicolato dagli esosomi, che è la forma in cui la proteina può essere veicolata da cellula a cellula;
- studio a livello molecolare della composizione degli esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1. Abbiamo in proposito stabilito che l'RNA virale non processato (genomico), ma non quello processato, può essere incorporato efficientemente negli esosomi. Questa scoperta ha portato all'identificazione di sequenze virali critiche per l'incorporazione negli esosomi definite *Exosome Incorporating Sequences* (EIS). Sulla base di questa scoperta, ci aspettiamo che le EIS possano favorire la incorporazione in esosomi di sequenze di RNA eterologhi, compresi quelli di rilevanza terapeutica;
- sviluppo di una piattaforma vaccinale basata sull'uso di esosomi. Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo identificato un mutante funzionalmente inattivo di Nef (G3 C V153 L E177G, Nefmut) che localizza prevalentemente a livello dei *cell membrane rafts* anche grazie al sito di palmitoilazione ingegnerizzato all'N-terminale. Questa caratteristica correla con una particolare efficienza di incorporazione negli esosomi. Abbiamo inoltre osservato che Nefmut agisce efficacemente come molecola trasportatrice negli esosomi di proteine eterologhe anche di grandi dimensioni una volta fuse al proprio C-terminale. In questo contesto, abbiamo prodotto una serie di esosomi in cui l'antigene tumorale o virale è stato fuso al C-terminale di Nefmut.

Nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, il Reparto "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati Non Umani" ha presentato e ottenuto finanziamenti per i seguenti progetti:

- "Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+T cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism". Le attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici).
- "Study of SHIVSF162P4 pathogenicity in cynomolgus monkey and molecular analysis of species-specific virus variants". Le attività si sono concentrate sulla caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale con riguardo allo studio delle interazioni virus-ospite e al profilo genetico MHC.
- "From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS". Il progetto aveva due obiettivi: i) identificazione di fattori antivirali nel seme e ii) studi di trasmissione mucosale. A seguito della decurtazione dei fondi, il lavoro si è focalizzato all'identificazione dello stato del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di

scimmie arruolate in diversi *trial* di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS).

- “Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model”. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, l’RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e produttore anticorpi anti-Tat e -Env è stato amplificato e clonato. I cloni rappresentanti regioni costanti (FC, n=10 cloni) e variabili (VH, n=7 cloni e VL, n=9 cloni) di Ig sono stati sequenziati. Nel corso del 2012 sono iniziati i lavori miranti all’assemblaggio delle sequenze e al loro clonaggio in vettore di espressione per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Nell’anno 2012 il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del CNAIDS ha sviluppato due linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale:

- studio delle caratteristiche di sequenza della proteina gp120 di isolati di HIV sottotipo C da individui a diverso stadio della malattia e loro correlazione con la resistenza alla neutralizzazione. Questo studio è stato eseguito su 72 pazienti allo stadio iniziale, cronico e tardivo della malattia. Lo studio ha messo in evidenza un aumento della lunghezza delle sequenze delle regioni variabili V1 e V4 e un aumento del numero dei PNGS in queste regioni, durante lo stadio cronico della malattia. Inoltre ha evidenziato una diminuzione della carica elettrica totale nella regione V5 nel passaggio dallo stadio iniziale allo stadio cronico e un aumento della carica positiva dallo stadio cronico allo stadio tardivo. Queste variazioni riflettono meccanismi di difesa del virus indotti dalla pressione selettiva della risposta immunitaria;
 - studi virologici, immunologici e genetici su popolazioni di cittadini migranti in Italia. Le attività hanno compreso la selezione di una prima serie di 100 pazienti da centri clinici italiani, provenienti dall’America Latina, Africa Occidentale, Asia ed Europa dell’Est, la raccolta dei relativi campioni e lo studio per l’identificazione del sottotipo infettante, l’analisi delle mutazioni di resistenza e l’identificazione delle infezioni recenti/tardive. I risultati preliminari hanno messo in evidenza la presenza di sottotipi di HIV-1 non comuni in Italia e di virus ricombinanti.
- *Sperimentazioni cliniche* (finanziate dal Ministero della Salute, MAE e dall’AIFA)
- Nel corso del 2012, si sono conclusi i due studi osservazionali prospettici (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ in trattamento HAART (ISS OBS T-002) o asintomatici (ISS OBS T-003), che avevano l’obiettivo di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale alla proteina Tat nella progressione della malattia da HIV. Nell’ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall’AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l’attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale in pazienti con *Classic Kaposi Sarcome* (CKS) avanzato, attivata nel 2008.
- Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato concluso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell’insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*, CIN) in donne non infettate da HIV. In particolare, sono stati effettuati studi volti a valutare la capacità degli HIV-PI di prevenire la progressione di lesioni CIN e/o di promuoverne la regressione e, in parallelo, studi clinico-epidemiologici

propedeutici ad una sperimentazione clinica di tipo *proof-of-concept*, volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea e necessari a definire con esattezza la popolazione target, il disegno e la durata dello studio e la sua dimensione campionaria.

La sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART (ISS T-002), attivata nel 2008 in 11 centri clinici italiani, è stata completata dopo il raggiungimento delle 48 settimane di osservazione. Sono stati così confermati i risultati preliminari dello studio (Ensoli *et al.*, *PLoS ONE* 2010), che suggerivano un ruolo di rilevanza dell'immunizzazione con la proteina Tat sull'immunoricostituzione dei pazienti HIV+ in HAART. Inoltre, dopo la chiusura della sperimentazione clinica ISS T-002 si è proceduto all'attivazione di uno studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti per ulteriori tre anni.

In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. Nell'ambito di questo nuovo approccio vaccinale, nel 2012 è proseguita la sperimentazione clinica preventiva di fase I in tre centri clinici in Italia.

Infine, il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal MAE. Il Programma, che comprende anche un *trial* di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica, è descritto nel suo dettaglio nel paragrafo concernente le attività internazionali extraeuropee del Centro Nazionale AIDS.

– *Progetto Europeo Europrise*

A livello europeo nel 2012 il Centro, sulla base della vasta esperienza acquisita nel coordinamento di progetti Europei (AVIP, MUVAPRED), ha continuato la propria partecipazione al progetto europeo Europrise (*Network of Excellence*, NoE), il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbici allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il CNAIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla CE nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il CNAIDS, in particolare, partecipa al progetto in due *Workpackage* (WP) focalizzando le proprie attività:

- alla identificazione, allo sviluppo e alla validazione di un *gold standard* per il test di neutralizzazione (HIV e SIV);
- allo sviluppo, standardizzazione e validazione di saggi per il monitoraggio delle risposte cellulo-mediate (ELISPOT, determinazione intracellulare di citochine/chemochine);
- alla validazione dei metodi per il monitoraggio virologico quantitativo nella scimmia;
- allo sviluppo di reagenti e alla standardizzazione di saggi (ADCC) per identificare nel modello del primate non umano i marcatori umorali della progressione clinica dell'infezione e delle risposte umorali potenzialmente associate alla protezione;
- a studi comparativi di neutralizzazione e ADCC in plasmi di pazienti infettati con ceppi diversi di HIV-1 (ADCC Network).

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

– *Accordo ISS/NIH* (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH).

Il Centro è promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel

dicembre 2010 sono state iniziate le attività previste in questi due progetti biennali, che proseguiranno nel corso del 2013. Il primo progetto (*Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic intervention against HIV/AIDS*) è volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le proteine Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti nel 2011 e nel 2012 hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il *pathway* di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (C-type lectin receptors) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. I risultati di questo studio sono stati oggetto di pubblicazione (Monini *et al.*, *PLoS ONE* 2012).

L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale. Il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, è importante da ricordare gli studi di *modeling docking* e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con il Prof. Tahirov dell'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con pTEF e con il quale è stato recentemente ratificato un accordo di collaborazione. Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, sono stati messi a punto nuovi test *in vitro* per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti-Tat. In particolare, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con Tat ed Env, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione della proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati.

- “Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS” (finanziato dal MAE).

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS tramite il CNAIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: i) rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP di vaccini in una azienda sudafricana; iii) conduzione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Nel corso del 2012, nel

quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. L'intervento, a supporto dei piani strategici Nazionale e provinciali del Department of Health Sudafricano, è stato volto a rafforzare l'espansione della terapia HAART alla popolazione infettata da HIV tramite i) supporto alle risorse umane, ii) corsi di addestramento e istruzione sul luogo di lavoro iii) rafforzamento delle cliniche pubbliche nel territorio mediante la fornitura di apparecchiature cliniche ad il rafforzamento del sistema informativo sanitario.

Nell'ambito della componente ii, nel 2012 sono proseguite e arrivate a compimento le attività di *technology transfer* alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

I siti di intervento identificati per l'implementazione della componente iii del programma sono il *Medunsa Clinical Research Unit* (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e il *Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit* (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. In entrambi i siti, nel corso del 2012 sono continuate le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio. In particolare, a MeCRU è stato condotto e si è concluso uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in 500 individui HIV-positivi e, nei partecipanti di sesso femminile (circa il 70%), anche uno studio per identificare l'infezione da HPV. Lo studio osservazionale è stato effettuato in preparazione del *trial* clinico terapeutico di fase II con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, che ha visto i primi arruolamenti all'inizio del 2012. Sempre nell'ambito delle attività preliminari all'esecuzione del *trial* clinico, nel 2012 sono continuate le attività di *capacity building* e *technology transfer* nel sito WSU-HVRU per la sua capacitazione alla conduzione dello studio osservazionale. Alla fine del 2012, il sito è stato qualificato per la conduzione di questo studio.

A partire dal 2010 il Centro Nazionale AIDS conduce progetti di prevenzione finanziati dalla CE, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno:

– *Progetti “L'Italia in Europa: studio nazionale basato su indicatori dell'ECDC”.*

Una serie di progetti, finanziati dal Ministero della Salute è iniziata nel 2010, sotto il coordinamento del CNAIDS e in collaborazione con alcune Associazioni della Consulta per la lotta contro l'AIDS. I progetti nascono dalla necessità di far fronte all'impegno preso dal nostro Paese di presentare agli organismi internazionali i dati italiani in merito alle strategie di contenimento dell'infezione da HIV/AIDS e ai programmi di prevenzione, di assistenza, cura e di ricerca. Obiettivo di questi progetti era di condurre degli studi che rilevassero e permettessero una comparazione dei seguenti dati tra alcuni gruppi vulnerabili (uomini che fanno sesso con altri uomini - MSM, migranti, persone che assumono sostanze d'abuso):

- percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV;
- accesso a programmi di prevenzione;
- accesso a informazioni corrette su HIV;
- percentuale di utilizzo del condom/preservativo;
- stima della prevalenza dell'infezione da HIV;
- proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV.

Questi progetti nascono per rispondere alle indicazioni dell'ECDC e dell'Assemblea Generale dell'ONU sull'AIDS (*United Nation General Assembly Special Session, UNGASS*) di armonizzare lo studio degli indicatori utili a valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione e sorveglianza attuati nei diversi Paesi europei.

- *Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'ECDC e dall'UNGASS, in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane Finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dal Centro Nazionale AIDS*, in collaborazione con:
 - l'Ufficio III Servizi Sanitari, Direzione Generale dei Detenuti e del Trattamento, Dipartimento Amministrazione Penitenziaria, Ministero della Giustizia;
 - i siti clinici dell'Ospedale Belcolle di Viterbo, dell'Università degli Studi di Sassari, dell'Azienda Ospedaliera S. Paolo di Milano;
 - i Servizi sanitari penitenziari della ASL Genova 3, di Modena, di Viterbo;
 - i Servizi penitenziari della Regione Sardegna, della Regione Lombardia, della Regione Calabria.

Obiettivo del progetto è determinare la presenza di infezioni da HIV recenti e i sottotipi di HIV circolanti nella popolazione detenuta negli Istituti Penitenziari di alcune Regioni (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna). Si intende, inoltre, valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati, secondo gli indicatori ECDC/UNGASS da poter estendere in altre realtà regionali, attraverso accordi con il Ministero della Giustizia, e nel pieno rispetto dell'autonomia organizzativa regionale.

Lo studio potrà essere realizzato anche attraverso l'utilizzo della base di dati, forniti dai progetti in via di attuazione presso l'ISS, relativi agli studi nazionali basati su indicatori dell'ECDC.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di Sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi Occidentali. A questo proposito nel corso del 2012 sono proseguiti, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, studi di caratterizzazione delle varianti di HIV ottenute da pazienti sudafricani e dello Swaziland a differenti stadi della malattia. In particolare, le varianti sono state caratterizzate per il sottotipo e per le caratteristiche di sequenza della loro proteina gp120 del rivestimento esterno del virione. Le caratteristiche di sequenza erano i) lunghezza della sequenza aminoacidica delle differenti regioni variabili e costanti della gp120; ii) presenza di siti putativi di N-glicosilazione (PNGS) in ciascuna regione; iii) carica elettrica netta, positiva e negativa di ciascuna regione, presenza di siti a pressione selettiva positiva, interazioni tra regioni della gp120. Queste attività hanno portato alla pubblicazione, nel 2012, di alcuni dei risultati ottenuti e alcuni dati sono in attesa di pubblicazione nel 2013. Il Reparto è coinvolto, inoltre, in attività di *capacity building* in Paesi in via di Sviluppo. Ciò è di basilare importanza nei siti in Africa presso i quali si prevede di condurre future sperimentazioni cliniche con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal MAE, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è stato coinvolto, nel 2012, nella conduzione di un *trial* clinico terapeutico di fase II in Sudafrica, diretta dal Centro Nazionale AIDS con il vaccino contro

l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003). Le attività del Reparto in questo ambito sono state: i) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio dei due siti in Sudafrica coinvolti nel trial; ii) supporto sul campo ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del *trial* (in doppio cieco su 200 volontari) e all'esecuzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) su 700 partecipanti HIV-positivi mirato alla valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat; iii) conduzione, sul campo, di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali.

Altre attività del Reparto riguardano studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate con comportamenti a rischio di infezione da HIV residenti in Italia, quali, migranti, tossicodipendenti e popolazione reclusa, allo scopo di monitorare prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV e sottotipi di HIV circolanti.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro Unità funzionali integrate (Infettività Virale, Immunità Umorale, Immunità naturale e Acquisita Cellulo-mediata, *Cross-Talk* Sistema Immune e Vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto, il Reparto sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat sulla infettività di HIV, sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o immunizzazione con vaccini basati su Tat, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il ruolo di Tat nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto sviluppa essenzialmente le seguenti tre linee di ricerca:

- Studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria Nef di HIV.
- Ingegnerizzazione di piccoli RNA interferenti (short RNAi) al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati successivamente come veicoli di nuovi terapeutici. Un successo in questo campo potrebbe avere un impatto notevole nello sviluppo delle terapie sperimentali basate sugli RNAi.
- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. La piattaforma vaccinale che il Reparto sta sviluppando potrà contribuire a rispondere all'urgente necessità di sviluppare nuove

strategie contro tumori non trattabili e malattie virali per cui ancora non esistono efficaci vaccini.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), virus chimerici SIV/HIV (SHIV) e HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS, che saranno in seguito trasferiti per la loro applicabilità in *trial* clinici. In particolare, le attività del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in DC, macrofagi e linfociti T CD4⁺ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel corso del 2012, sono state generate cellule (CEM-NKr, 293T) ingegnerizzate per esprimere sulla membrana cellulare proteine di HIV quali Tat ed Env (gp140 e gp160 di *clade* B e C). Tali cellule rappresentano un utile reagente per studi immunologici e di *binding* di anticorpi e per studi virologici.

Nel corso del 2012 sono continuati gli studi sul profilo delle sottoclassi di IgG in plasmi di scimmie vaccinate e non con diverso outcome virologico dopo challenge con SHIV. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e allo sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e produttore anticorpi anti-Tat e -Env, è stato amplificato e clonato. I cloni rappresentanti regioni costanti (FC, n=10 cloni) e variabili (VH, n=7 cloni e VL, n=9 cloni) di Ig sono stati sequenziati. Nel corso del 2012 sono iniziati i lavori miranti all'assemblaggio delle sequenze e al loro clonaggio in vettore di espressione per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare).

Nel campo della patogenesi il lavoro si è focalizzato all'identificazione del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Nel corso del 2012, seppure i progetti Europei a cui il Reparto ha dato il proprio contributo siano stati chiusi, è continuata, tuttavia, la partecipazione in diversi network ("ADCC Network" e "SIV/NEUT Network" e CD4 study) miranti alla standardizzazione di metodiche e generazione di reagenti standard necessari per lo studio delle risposte umorali in scimmie/pazienti infettati arruolati in diversi trials preclinici e clinici. Questi studi, riportati nel piano triennale 2012-2014, sono stati oggetto di progetti scientifici finanziati (Progetto Nazionale AIDS, progetto di collaborazione scientifica Italia/USA).

Il Reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolari e istologiche. Da questo punto di vista è stata standardizzata una metodica ELISA per la visualizzazione in chemiluminescenza del legame antigene-anticorpo.

Nel 2012, il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti del corso biennale di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa nella gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Le attività svolte dal Reparto nel corso del 2012 hanno prodotto due pubblicazioni su riviste internazionali *peer reviewed*.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- Gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli dei piccoli animali (roditori).
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali.
- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l'attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L'analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni ad hoc in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2010 è stato avviato un Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi ad hoc, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* (HQ), e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2013 il Centro include circa 153 persone, di cui 89 a tempo indeterminato, più un comando e un distaccato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida;
- Reparto Epidemiologia dei tumori;
- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari;
- Reparto Epidemiologia delle malattie infettive;
- Reparto Epidemiologia genetica;
- Reparto Farmacoepidemiologia;
- *Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva*;
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti;
- Reparto Salute mentale;
- Ufficio di Statistica;
- Registro PMA;
- Direzione, Unità di formazione e comunicazione e segreterie.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2012 ne risultano attive nel Centro 126 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2012 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile, tuttavia il numero di convenzioni attive per anno di calendario è in diminuzione. Nel 2012 il Centro ha effettuato 904 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo che aumenta in modo proporzionale ai finanziamenti e che dovrà essere sostenuta nel futuro.

Resoconto attività 2012

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2012 diviso in strutture:

Direzione

- Attività di gestione

Presso le segreterie di Direzione si sono svolte le attività amministrative a supporto della gestione del Centro, in particolare con riferimento alla stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2012 risultano attive 126 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2012 sono state effettuate circa 904 missioni/rimborsi) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive. Tale attività non è irrilevante, non solo in termini di quantità di impegni presi, ma soprattutto in un contesto di norme e prassi in continua modifica. In questo contesto la Direzione non produce gli atti formali dovuti ma esplica anche attività di interfaccia tra i gruppi che svolgono lavoro scientifico e l'amministrazione centrale dell'ISS, identificando anche opportune soluzioni a problemi comuni. La Direzione ha sostenuto con risorse del Centro, ove necessario, le attività di formazione programmate.

Presso la Direzione è disponibile anche un servizio documentazione e un servizio di grafica che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2012 354 pubblicazioni già registrate) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

– Attività scientifiche

Il direttore ha svolto attività scientifica (spesso in collaborazione con i vari reparti) su progetti di cui mantiene la responsabilità: Sorveglianza delle reazioni avverse dopo vaccinazione anti HPV, Sistema di Sorveglianza Passi, messa a punto di un sistema di monitoraggio per la salute degli anziani, cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche, Piano Nazionale Esiti, attivazione di una rete epidemiologica nella Regione Sardegna per la realizzazione degli interventi di prevenzione e monitoraggio dei risultati basata sui centri epidemiologici aziendali (CEA), analisi delle raccolte dati esistenti e ingegnerizzazione/reingegnerizzazione dei flussi dei dati di interesse sanitario nazionale, supporto alle capacità di analisi e di scambio di tempestive informazioni tra operatori sanitari sui temi di epidemiologia e sanità pubblica, supporto alla gestione delle attività di sorveglianza e di comunicazione in ambiti rilevanti di sanità pubblica, indagine conoscitiva sulle strutture deputate all'erogazione dei servizi di prevenzione in Italia. Durante il 2012 il Centro è stato particolarmente attivo nell'attività di supporto alle regioni e per la redazione dei piani regionali di prevenzione e al Ministero per la messa a punto di strumenti di valutazione. Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni Nazionali, ai lavori dell'Agenzia Europea EMA, come membro del *Vaccine Working Party*.

La Direzione inoltre partecipa attivamente al mantenimento del sito web Epicentro rivolto agli operatori sanitari con aggiornamenti settimanali. È stato istituito un Comitato Scientifico di redazione per il sito web. Nel 2012 sono stati pubblicati 45 numeri. Il sito Epicentro ha registrato circa 7100 accessi al giorno.

– Unità di formazione e comunicazione

È continuata l'interfaccia con l'URE per la programmazione annuale delle attività di formazione del Centro (33 corsi). Sono state completate le attività del progetto PinC concluso il 29 luglio 2012 e è stata realizzata la distribuzione dei materiali, la formazione a distanza e i pacchetti formativi sulla comunicazione per la promozione della salute e sul counselling per la promozione di stili di vita salutari; è stato perfezionato il sito web. Il 21 e 22 giugno 2012 si è svolta la manifestazione nazionale "Le sfide della promozione della salute: dalla sorveglianza agli interventi sul territorio" a Venezia. Sono state sviluppate le attività del tavolo di lavoro per la ricognizione delle iniziative sul territorio e per l'identificazione delle "buone pratiche". È continuato il supporto alla costituzione della rete epidemiologica regionale: completato il Master di II livello in epidemiologia applicata in Sardegna e avviato in Calabria. Passi d'Argento in 17 regioni/PA italiane con la realizzazione di materiali di comunicazione. Procede il BEN. Si è concluso il Progetto Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive. Supporto a regioni e Ministero Salute per la valutazione dei PRP. Indagine conoscitiva nelle regioni italiane in collaborazione con l'AGENAS. Progetto europeo TELL ME. Collaborazione come Unità Operativa Progetto VALORE (HPV).

– Gruppo di lavoro Sistema di Sorveglianza PASSI.

Le quattro linee principali lungo le quali si sono articolate le attività svolte nel 2012 sono state:

- Messa a sistema

Sostenuta e alimentata l'interazione vitale tra sistema informativo, network, formazione e comunicazione; programmazione e rendicontazione trasparenti e condivise nei diversi nuclei di lavoro (staff centrale, gruppo di esperti, coordinamento nazionale); incontri trimestrali coi referenti locali in forma di Workshop tematici accreditati.

- Stabilizzazione
Erogare attività di supporto *ad hoc* (a carattere formativo, metodologico, ecc.) in vari ambiti per regioni con performance sotto media per migliorarne l'efficienza.
- Attenzione alla qualità della rilevazione e dei dati
Effettuate analisi particolari (ritardi nel caricamento, ecc.) e fornito feedback periodico alle regioni sull'andamento della raccolta continua di dati.
- Sviluppo degli utilizzi dei risultati
Collaborazione con altri gruppi di lavoro (es. con l'Osservatorio Nazionale Screening – ONS per gli screening e con il Progetto Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica – IGEA per il diabete); pagine web costruite con modalità iterativa (pubblicazione on line del report nazionale “spacchettato” in sezioni con approfondimenti, integrazioni di dati e focus); comunicazione a livello locale, anche in funzione di occasioni opportune (Giornate di salute, ecc.); comunicazione con comunità scientifica e gruppi professionali; adattamento a esigenze locali (sviluppo del CoMeTeS nella Regione Abruzzo).

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Epatiti: sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA); sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia; storia naturale dell'epatite C; studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione; studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia); studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT; epidemiologia dell'epatite C dopo il raggiungimento della sicurezza delle donazioni di sangue (dati SEIEVA 2003-2010).
- Linee guida: diagnosi e terapia della malattia di Parkinson; il trattamento della psoriasi nell'adulto.
- Studi su aspetti etici della ricerca: esame critico e interpretazione della normativa sulla protezione dei dati personali nella ricerca; produzione di materiale didattico per l'etica della ricerca con esseri umani.

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

- Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari
 - Attività di ricerca eziologica: è iniziato il follow-up sullo stato in vita delle coorti del progetto Cuore; sono state determinate glicemia, creatininemia, colesterolemia sulla coorte OEC-1998 per lo studio sul ruolo della glicemia nella valutazione del rischio cardiovascolare (progetto Italia-USA); è stata realizzata l'analisi sulla relazione tra malattia renale cronica e rischio cardiovascolare, l'analisi sul ruolo predittivo della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica nelle diverse fasce di età e la metanalisi sulla associazione fra fattori infiammatori (Proteina-C reattiva – PCR, fibrinogeno), altezza e mortalità totale/malattie cardiovascolari; è iniziata la preparazione del file delle coorti longitudinali italiane per la realizzazione del progetto “Svantaggi socio-economici e relativi esiti di salute”.
 - Attività di sorveglianza: si è conclusa la *Health Examination Survey* – HES (2008-2012), sono stati determinati centralmente assetto lipidico/glicemia/escrezione di sodio e potassio, è stata realizzata l'analisi dei dati per regione (www.cuore.iss.it); è stato realizzato il software per l'appaiamento di fonti di informazioni diverse, la validazione e l'applicazione dell'algoritmo diagnostico per il registro di popolazione per gli eventi cardiovascolari.